

胃腺癌脉管浸润的临床病理特征及预后分析

王文鹏, 黄光磊, 薛英威

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: [目的] 探讨胃腺癌根治术后脉管浸润患者的临床病理特征及预后。[方法] 回顾性分析行胃腺癌根治术的 192 例患者的临床病理资料, 按脉管是否浸润分为两组: 脉管浸润组 [LV (+)] 47 例和脉管未浸润组 [LV (-)] 145 例, 分别比较其临床病理特征及预后差异。[结果] 脉管浸润组和脉管未浸润组在年龄、肿瘤大小、大体类型、pT 分期、pN 分期、病理分期及手术方式方面差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 尤其与 pN 分期之间显著相关 ($P = 0.007$)。但在性别、肿瘤部位、组织分化程度上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。单因素生存分析显示, 脉管浸润组 3 年生存率为 27.7%, 脉管未浸润组 3 年生存率 56.6%, 两者相比差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。进一步探讨脉管浸润与淋巴结转移的关系发现, 脉管浸润伴随淋巴结转移者 3 年生存率 21.4%, 脉管未浸润伴随淋巴结转移者 3 年生存率 45.1%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。多因素生存分析显示, 脉管浸润 ($P = 0.040$, OR=1.595)、pT 分期 ($P < 0.001$, OR=1.721) 和 pN 分期 ($P = 0.006$, OR=1.354) 是影响胃腺癌患者预后的独立因素。[结论] 胃腺癌脉管浸润与淋巴结转移显著相关。脉管浸润的胃腺癌患者预后差, 当脉管浸润伴随淋巴结转移时提示要比单纯的淋巴结转移预后更差。脉管浸润是影响胃腺癌患者预后的独立因素。

关键词: 胃腺癌; 淋巴管; 微静脉; 淋巴结转移; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)12-0988-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B009

Analysis of Clinicopathological Features and Prognosis of Patients with Gastric Adenocarcinoma in Lymphatic Vessel and/or Venules Invasion

WANG Wen-peng, HUANG Guang-lei, XUE Ying-wei

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the differences in clinicopathological features and prognosis of lymphatic vessel and/or venules invasion after radical gastrectomy. [Methods] Clinicopathological data of 192 patients with gastric adenocarcinoma undergone radical gastrectomy were analyzed retrospectively. These patients were divided into two groups whose differences were compared by clinicopathological features and prognosis: 47 patients with lymphatic vessel and/or venules invasion [group LV (+)], 145 patients without lymphatic vessel and/or venules invasion [group LV (-)]. [Results] There were statistic differences between two groups in age, lesionsize, subtypes, pT classification, TNM stage, operation ($P < 0.05$) and particularly in pN classification ($P = 0.007$). Whereas, there was no statistic difference in gender, lesion location ($P > 0.05$). Univariate survival analysis showed that the differences were statistically significant between the group invaded [group LV (+)] whose three year survival rate was 27.7% and the other group by no invasion [group LV (-)] whose three year survival rate was 56.6% ($P < 0.001$). To further explore the relationship between lymphatic vessel and/or venules invasion (LV) and lymph node (LN), we found that there was statistically significance between lymphatic vessel and/or venules invasion associated with lymph node metastasis [group LV (+) LN (+)] whose three year survival rate was 45.1% and lymphatic vessel and/or venules invasion not associated with lymph node metastasis [group LV (-) LN (+)] whose three year survival rate was 21.4% ($P < 0.001$). Multivariate survival analysis showed that lymphatic vessel and/or venules invasion (LV+) ($P = 0.040$, OR=1.595), pT classification ($P < 0.01$, OR=1.721) and pN ($P = 0.006$, OR=1.354) classification were the independent prognostic factors of patients with gastric adenocarcinoma. [Conclusions] Lymphatic vessel and/or venules invasion of gastric adenocarcinoma is significantly associated with lymph node metastasis. The prognosis of lymphatic vessel and venules invasion is poor. Lymphatic vessel and/or venules invasion simultaneously accompanied by lymph node metastasis might prompt a worse prognosis than lymph node metastasis simply. Lymphatic vessel and/or venules invasion is an independent prognostic factor of patients with gastric adenocarcinoma.

Subject words: gastric adenocarcinoma; lymphatic vessel; venules; lymph node; metastasis; prognosis

通讯作者: 薛英威, 科主任, 主任医师, 博士生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胃肠外科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号 (150081); E-mail: xyw801@163.com

收稿日期: 2015-08-21; 修回日期: 2015-10-06

随着医学的发展,胃癌不论是治疗还是预后方面都有了明显的改善,但与其他恶性肿瘤相比,胃癌死亡率仍然居高不下,成为世界上第三大致死癌种^[1]。肿瘤实质对淋巴管的侵犯可导致淋巴结转移,而在肿瘤外周通过诱导新淋巴管生成亦可促成淋巴结转移,淋巴管侵犯及淋巴管生成与一系列恶性肿瘤的不良预后有着密切的关系^[2]。此外,肿瘤的生长依赖于肿瘤组织的血管形成,丰富的血管可持续不断地向肿瘤提供营养和清除代谢产物,为其生长、浸润、转移创造条件。目前,有关胃癌微小转移灶(如淋巴管和微静脉受浸润)的研究比较多,但主要是从分子生物学方面研究。因此,为了更好地与临床相联系,本文通过把淋巴管与微静脉结合起来,研究其临床病理特征和预后差异,为胃癌的诊治进一步提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 1 月至 2011 年 12 月在哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胃肠外科行胃癌根治术的 192 例患者。病例纳入条件:术前均未行新辅助化疗,既往未行胃部手术治疗,术前影像学未发现远处淋巴结或远隔脏器发生转移,术后活检淋巴结 ≥ 15 枚,所有病理均由哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科固定的专业病理医师进行切片、染色并镜下观察,术后病理证实为腺癌。其中男性 136 例,女性 56 例;年龄 31~84 岁,平均年龄 58.4 岁。

1.2 方法

1.2.1 分组方法

按脉管是否浸润分为脉管浸润组[LV(+)]47 例和脉管未浸润组[LV(-)]145 例。脉管浸润组[LV(+)]按有无淋巴结转移分为脉管浸润伴随淋巴结无转移者[LV(+)]LN(-)组 5 例和脉管浸润伴随淋巴结转移者[LV(+)]LN(+)]42 例;脉管未浸润组[LV(-)]按照有无淋巴结转移分为脉管未受浸润伴随淋巴结无转移者[LV(-)]LN(-)组 43 例和脉管未受浸润伴随淋巴结转移者[LV(-)]LN(+)]102 例,4 组进行统计学比较。根据世界卫生组织最新公布的年龄分段,分为青年组(<45 岁)28 例和中

老年组(≥ 45 岁)164 例;病灶直径<5cm 74 例, ≥ 5 cm 118 例;按病灶部位胃划分为上部 10 例、中部 26 例和下部 115 例以及累及全胃者 41 例;大体分型按照早期 34 例、局限型(Borrmann I、II)50 例和浸润型(Borrmann III、IV)108 例划分;病理组织按分化程度分为高分化 8 例、中分化 54 例、低分化 130 例;手术方式分为部分胃切除 147 例以及全胃切除 45 例;病理分期参照国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)颁布的第 7 版 TNM 分期方法进行分期。

1.2.2 随访方法

采用门诊复查、电话随访,随访项目包括胃肠道肿瘤标志物(CA199、CA724、CA125、CEA)、胸部平扫 CT、胃镜、全腹彩超或 CT 等。随访截止时间为 2015 年 1 月,中位随访时间 35 个月(5~48 个月)。

1.3 统计学处理

所有的临床病理资料采用 SPSS19.0 软件进行统计,临床病理特征的比较采用 χ^2 检验;计算生存率采用 Kaplan-Meier 法,生存率之间的比较采用 Log-rank 检验;多因素生存分析采用 Cox 回归。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃腺癌脉管浸润的临床病理特征比较

胃腺癌脉管浸润与年龄、病灶大小、大体类型、pT 分期、pN 分期、病理分期以及手术方式之间具有统计学差异($P < 0.05$)。而在性别、肿瘤部位、组织分化程度方面无统计学差异(Table 1)。

2.2 胃腺癌患者根治术后的单因素生存分析

LV(+)组 3 年生存率为 27.7%,LV(-)组 3 年生存率 56.6%,两者相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)(Figure 1, Table 2)。LV(-)LN(-)组 3 年生存率 83.7%,LV(-)LN(+)]组 3 年生存率 45.1%,LV(+)]LN(-)组 3 年生存率 80.0%,LV(+)]LN(+)]组 3 年生存率 21.4%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(Figure 2, Table 2)。可以看出,胃腺癌脉管浸润合并淋巴结转移时,预后要比单纯的脉管浸润预后更差;此外,胃腺癌预后与病灶大小、大体类型、组织分化程度、T 分期、N 分期、病理分期及手术方式均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 胃腺癌患者根治术后的多因素生存分析结果

多因素回归分析显示，影响胃腺癌患者预后的独立因素是 LV ($P=0.040$, OR=1.595)、pT ($P<0.001$, OR=1.721)和 pN ($P=0.006$, OR=1.354)(Table 3)。

Table 1 The comparisons of clinicopathological features of gastric adenocarcinoma in lymphatic vessel and/or venules invasion[n(%)]

Factors	N	LV(+) n=47	LV(-) n=155	χ^2	P
Gender					
Male	136	35(74.5)	101(69.7)	0.398	0.528
Female	56	12(25.5)	44(30.3)		
Age(years)					
< 45	28	12(25.5)	16(11.0)	5.989	0.014
≥45	164	35(74.5)	129(89.0)		
Tumor location					
Upper	10	3(6.4)	7(4.8)	1.818	0.611
Middle	26	6(12.8)	20(13.8)		
Lower	115	25(53.2)	90(62.1)		
Total	41	13(27.7)	28(19.3)		
Tumor size(cm)					
< 5	74	12(25.5)	62(42.8)	4.447	0.035
≥5	118	35(74.5)	83(57.2)		
Subtypes					
0	34	4(8.5)	30(20.7)	6.973	0.031
I + II	50	9(19.1)	41(28.3)		
III+IV	108	34(72.3)	74(51.0)		
Differentiation					
Well	8	2(4.3)	6(4.1)	2.042	0.360
Moderate	54	17(36.2)	37(25.5)		
Poor	130	28(59.6)	102(70.3)		
pT					
T ₁	35	4(8.5)	31(21.4)	8.564	0.036
T ₂	22	3(6.4)	19(13.1)		
T ₃	45	10(21.3)	35(24.1)		
T ₄	90	30(63.8)	60(41.4)		
pN					
N ₀	48	5(10.6)	43(29.7)	11.98	0.007
N ₁	34	9(19.1)	25(17.2)		
N ₂	43	8(17.0)	35(24.1)		
N ₃	67	25(53.2)	42(29.0)		
TNM stage					
I	37	5(10.6)	32(22.1)	8.542	0.014
II	43	6(12.8)	37(25.5)		
III	112	36(76.6)	76(52.4)		
Operation mode					
Partial	147	30(63.8)	117(80.7)	5.623	0.018
Total	45	17(36.2)	28(19.3)		

Table 2 The univariate survival analysis of 192 patients after radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma

Factors	N	3-year survival (%)	χ^2	P
LV				
+	47	27.7	14.347	<0.001
-	145	56.6		
LV&LN				
LV(-)LN(-)	43	83.7	38.670	<0.001
LV(-)LN(+)	102	45.1		
LV(+)LN(-)	5	80.0		
LV(+)LN(+)	42	21.4		
Gender				
Male	136	47.8	0.474	0.491
Female	56	53.6		
Age(years)				
< 45	28	50.0	0.066	0.798
≥45	164	49.4		
Tumor location				
Upper	10	40.0	4.188	0.242
Middle	26	53.8		
Lower	115	53.9		
Total	41	36.6		
Tumor size(cm)				
< 5	74	59.5	6.713	0.010
≥5	118	42.4		
Subtypes				
0	34	85.3	19.143	<0.001
I + II	50	46.0		
III+IV	108	39.8		
Differentiation				
Well	8	87.5	7.643	0.022
Moderate	54	57.4		
Poor	130	43.8		
pT				
T ₁	35	85.7	43.431	<0.001
T ₂	22	68.2		
T ₃	45	55.6		
T ₄	90	26.7		
pN				
N ₀	48	91.7	39.900	<0.001
N ₁	34	58.8		
N ₂	43	32.6		
N ₃	67	31.3		
TNM stage				
I	37	89.2	50.424	<0.001
II	43	67.4		
III	112	29.5		
Operation mode				
Partial	147	53.7	5.610	0.018
Total	45	35.6		

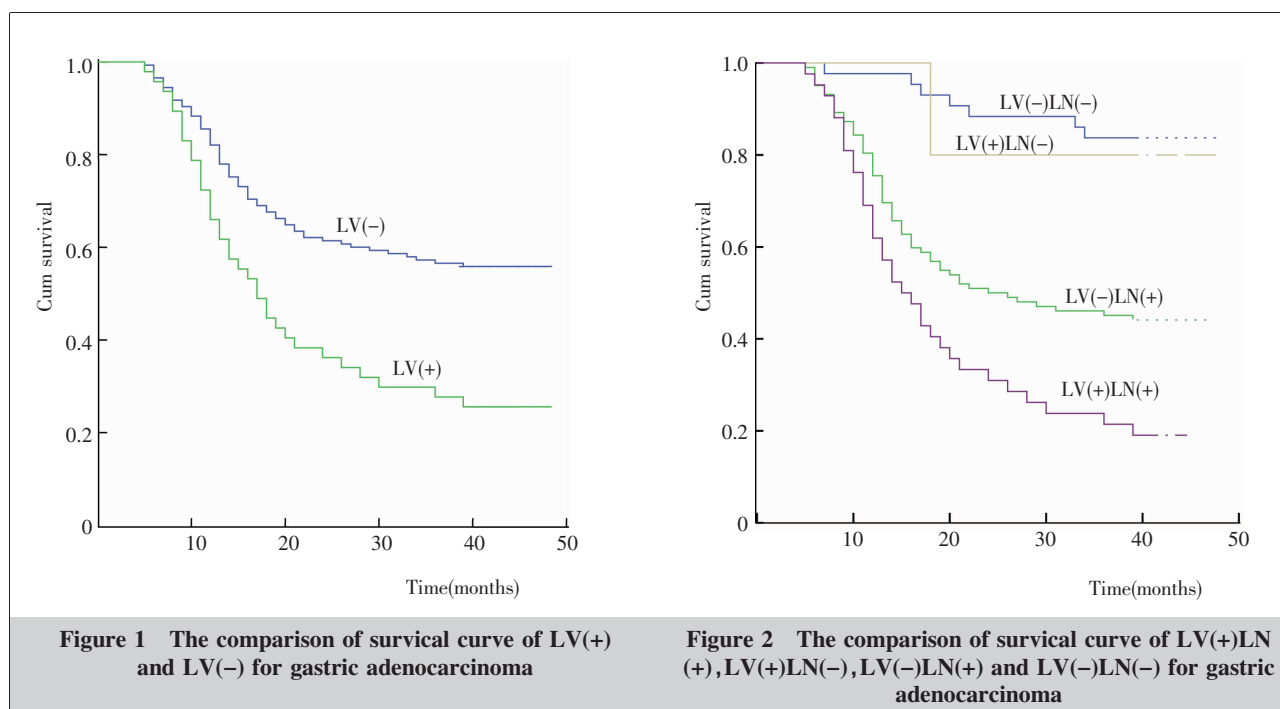


Table 3 The multivariate survival analysis of 192 patients after radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma

Items	B	SE	Wald	v	P	OR	95%CI
LV	0.467	0.227	4.221	1	0.040	1.595	1.022 ~ 2.489
pT	0.543	0.138	15.49	1	<0.001	1.721	1.313 ~ 2.255
pN	0.303	0.11	7.561	1	0.006	1.354	1.091 ~ 1.681

3 讨论

胃癌有多种转移方式,其中以淋巴结转移最为多见。而淋巴管癌栓与淋巴结转移的关系密切,癌周淋巴管浸润的形成有促进淋巴结转移的作用,且与胃癌患者的预后有着密切的联系^[4]。除此之外,近年来,对恶性肿瘤自生微血管供给自身营养及侵袭瘤周微血管的研究也比较多^[5]。本文通过把脉管浸润结合起来,发现青年胃腺癌患者较中老年患者更容易出现脉管浸润($P<0.05$)。徐建波等^[6]报道青年胃腺癌患者组织分化程度差、浸润程度深,这可能是青年患者中脉管更容易受浸润的原因。Liu等^[7]研究发现淋巴管浸润患者的平均肿瘤直径比未受浸润者大,具有统计学差异。本研究也证实当病灶直径 $\geq 5\text{cm}$ 时,胃腺癌更容易出现脉管的浸润。文献报道,Borrmann分型中的局限型与浸润型预后具有显著差别^[8]。本研究不仅发现Borrmann分型对预后具有显著差别($P<0.05$),而且胃腺癌脉管受浸润与Borrmann

分型也显著相关($P<0.05$)。胃癌淋巴管受浸润与pT、pN分期显著相关^[9],本研究同样也证实。在手术方式上,我们发现LV(+)组全胃切除者脉管浸润率(39.2%)要比LV(-)组全胃切除者的脉管浸润率(19.3%)更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这说明当病灶较大,需全胃切除时,脉管浸润率往往也比较高。Hyung等^[10]报道,胃癌淋巴管及(或)微静脉受侵袭是影响预后的不利因素,也是淋巴结转移阴性患者中影响预后的独立因素。本文证实胃腺癌脉管浸润者预后差($P<0.05$),同时发现胃腺癌脉管浸润与淋巴结转移显著相关($P<0.05$),为此研究其(LV和LN)与预后之间的关系,发现当伴随淋巴结转移时,LV(+)LN(+)组三年生存率为45.1%,LV(-)LN(+)组三年生存率为21.4%,差异具有统计学意义,说明胃腺癌脉管浸润时伴随淋巴结转移,预后更差。但当无淋巴结转移时,LV(-)LN(-)组三年生存率为83.7%,LV(+)LN(-)组3年生存率为80%,可看出LV(+)LN(-)组预后稍差,但两者之间的差异不大,未证实Hyung等^[10]报道,胃癌淋巴管及(或)微静脉受侵袭是淋巴结转移阴性患者中影响预后的独立因素。这可能与淋巴结转移阴性患者中,胃腺癌脉管浸润者例数偏少(仅5例)有关。此外,本文还发现病灶 $\geq 5\text{cm}$ 、组织分化程度差、全胃

切除的胃腺癌患者预后较差 ($P < 0.05$)。

正如大量文献^[11,12]所报道, pT 分期、pN 分期均是影响胃癌患者预后的独立因素, 本文也证实 pT 分期 ($P < 0.001$, OR=1.721)、pN 分期 ($P = 0.006$, OR=1.354) 是影响胃腺癌患者预后的独立因素。同时, 本研究证实脉管浸润 ($P = 0.040$, OR=1.595) 是影响胃腺癌患者预后的独立因素。

综上所述, 胃癌脉管浸润与淋巴结转移显著相关; 当脉管浸润伴随淋巴结转移时提示要比单纯的淋巴结转移预后更差; 脉管浸润者要比未受浸润者预后差, 可以作为影响胃腺癌患者预后的独立因素。同时, 由于淋巴结未转移而脉管未受浸润患者的例数偏少 (5 例), LV(-)LN(-) 组和 LV(+)LN(-) 组相比无显著统计学差异, 但可以看出淋巴结未转移而脉管浸润患者 [LV(+)LN(-)] 预后较差, 这也提示外科医生行胃癌根治术时即使无淋巴结转移, 也要尽可能整块切除胃周淋巴组织。

参考文献:

- [1] Ferty J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2014, 136(5): 359–386.
- [2] Li ZJ, Ying XJ, Chen HL, et al. Insulinlike growth factor 1 induces lymphangiogenesis and facilitates lymphatic metastasis in colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(43): 7788–7794.
- [3] Karadayi N, Kandemir NO, Yavuzer D, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in gastric adenocarcinoma: impact on lymphangiogenesis and lymphatic metastasis [J]. *Diagnostic Pathol*, 2013, 8(11): 151–156.
- [4] Ozmen F, Ozmen MM, Kansu E. Impact of lymphatic vessel invasion on survival in gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(8): 1637–1638.
- [5] Yang Y, Zhang M, Ren XJ, et al. The effect of tumor susceptibility gene 101 on the angiogenesis of gastric cancer cells [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2014, 31(11): 2420–2422. [扬扬, 张敏, 任晓静, 等. 肿瘤易感基因 101 对胃癌细胞血管形成的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(11): 2420–2422.]
- [6] Xu JB, He YL, Wu H, et al. Clinicopathological features and prognosis of young patients with gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013, 16(2): 160–162. [徐建波, 何裕隆, 吴晖, 等. 青年胃癌患者临床病理特征和预后分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(2): 160–162.]
- [7] Liu EY, Zhong MZ, Xu F, et al. Impact of lymphatic vessel invasion on survival in curative resected gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 6(15): 1526–1531.
- [8] Nakamura K, Ozaki N, Yamada T, et al. Evaluation of prognostic significance in extracapsular spread of lymph node metastasis in patients with gastric cancer [J]. *Surgery*, 2005, 137(5): 511–517.
- [9] Watanabe M, Tanaka H, Ohira M, et al. Intranodal lymphangiogenesis precedes development of lymph node metastasis and accelerates progression of gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(3): 481–490.
- [10] Hyung WJ, Hyung MD, Lee JH, et al. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(6): 562–567.
- [11] Zhang JZ, Zhou YB, Jiang KW, et al. Evaluation of the seventh AJCC TNM staging system for gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(9): 8525–8532.
- [12] Graziosi L, Marino E, Cavazzoni E, et al. Prognostic value of the seventh AJCC/UICC TNM classification of non-cardia gastric cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11(103): 1–7.